

2002/112  
PCT  
4

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AM DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. August 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/066016 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/20**

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01314

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, JP,  
KR, MX, US, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. Februar 2002 (08.02.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 07 659.2 19. Februar 2001 (19.02.2001) DE

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, JP, KR,  
MX, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**  
[DE/DE]; Lohmanstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RADEMACHER,**  
**Tina** [DE/DE]; Eifelsstrasse 34, 53498 Bad Breisig (DE).  
**SEIBERTS, Frank** [DE/DE]; Arienhellerstrasse 64,  
56548 Rheinbrohl (DE). **BRANDT, Petra** [DE/DE];  
Kapellenstrasse 2, 56579 Rengsdorf (DE). **KRUMME,**  
**Markus** [DE/DE]; Feldkirchestr. 46, 56567 Neuwied  
(DE). **VON FALKENHAUSEN, Christian** [DE/DE];  
Merler Ring 7, 53340 Meckenheim (DE).

**Veröffentlicht:**

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **MUCOADHESIVE DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ACTIVE-AGENT DOSING IN VET-  
ERINARY AND HUMAN MEDICINE**

(54) Bezeichnung: **MUCOADHÄSIVE ZERFALLSFÄHIGE ARZNEIZUBEREITUNG ZUR WIRKSTOFFVERABREICHUNG  
IN DER VETERINÄR- UND HUMANMEDIZIN**

(57) Abstract: The invention relates to a mucoadhesive dispersible pharmaceutical preparation for active-agent dosing in veterinary or human medicine comprising at least one active agent, characterised in that the preparation comprises a mucoadhesive matrix, which may be dispersed in aqueous media, containing at least one matrix-forming polymer, in which at least one active agent is dissolved or dispersed. The preparation disperses or is broken down within a maximum of 15 minutes after introduction into an aqueous medium or a body fluid, or the preparation forms a gel within a maximum of 15 minutes after introduction in an aqueous medium or a body fluid and disperses or breaks down within a maximum of 30 minutes after said introduction.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zerfällt oder erodiert, oder daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von höchstens 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.

WO 02/066016 A2

Mucoadhäsive zerfallsfähige Arzneizubereitung zur Wirkstoffverabreichung in der Veterinär- und Humanmedizin.

- 5 Die Erfindung betrifft mucoadhäsive, in wässrigen Medien schnell zerfallende Arzneizubereitungen zur Verabreichung von Arzneimitteln in schleimhautführenden Körperhöhlen des tierischen oder menschlichen Organismus.
- 10 Die orale Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinärmedizin ist oft mit besonderen Problemen und Mühen verbunden, da das zu behandelnde Tier häufig die Aufnahme des Medikaments verweigert. So ist beispielsweise bei Hauskatzen eine medikamentöse Therapie mittels oraler Wirkstoffapplikation
- 15 äußerst aufwendig und schwierig, da sich diese der Aufnahme von Tropfen oder Tabletten stark widersetzen. Selbst wenn die zu verabreichende Arzneiform beispielsweise in Form fester Partikel unter das Tierfutter gemischt wird, führt dies meist nicht zum Erfolg, da die Tiere beim Fressen selektiv die Aufnahme der Arzneistoffpartikel vermeiden und
- 20 nur das arzneistofffreie Futter aufnehmen. Falls es dennoch zu einer oralen Aufnahme kommen sollte, wird der Arzneistoff meist sofort wieder ausgespuckt, da das Tier das Medikament als Fremdkörper wahrnimmt oder dieses aufgrund seines Geschmacks für giftig oder ungenießbar hält. Daher
- 25 muß der Tierhalter die Darreichungsform direkt applizieren, d. h. diese tief in den Rachen des Tieres einbringen und das Tier gegebenenfalls durch Zuhalten der Schnauze am Ausspucken hindern. Bekanntermaßen ist insbesondere der Umgang mit Katzen diesbezüglich äußerst aufwendig und erfordert in
- 30 der Regel das Tragen von Schutzhandschuhen. Daher bevorzugen viele Tierhalter die Medikation durch den Tierarzt, wodurch zusätzliche Kosten entstehen. Zudem stellt die beschriebene Art der Verabreichung auch eine relativ hohe
- 35 Streßbelastung für das zu behandelnde Tier dar. Ferner ist

auf Grund der erwähnten Umstände nur schwer zu sicherzustellen, daß das Tier tatsächlich die vorgesehene Wirkstoffdosis aufnimmt.

- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, Darreichungsformen bereitzustellen, durch welche die oben genannten Probleme bei der Verabreichung von Medikamenten an Tiere, insbesondere bei der oralen Verabreichung, vermieden oder zumindest vermindert werden.

10

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch mucoadhäsive Arzneizubereitungen nach den Ansprüchen 1 und 2 und die in den Unteransprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen.

15

- Die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweisen, die aus mindestens einem matrixbildenden Polymer gebildet ist und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist; optional kann diese Matrix auch einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten. Ein wesentliches Merkmal der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen ist ferner, daß diese nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten schnell zerfallen, d. h. innerhalb von maximal 15 min nach dem Einbringen.
- 20
- 25

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß die Zubereitung innerhalb von maximal 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von maximal 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.
- 30

- Mucoadhäsive Darreichungsformen sind bereits mehrfach beschrieben worden, allerdings handelt es sich dabei nicht um
- 35

schnell zerfallende Arzneiformen. Das US-Patent 5,750,136 beschreibt eine mucoadhäsive Darreichungsform, die an der Mucosa haftet und eine andauernde, verzögerte Wirkstoffabgabe ermöglicht. Ferner wird in US 5,908,637 eine mucoadhäsive Darreichungsform beschrieben, die zur Abgabe von Heparin geeignet ist und eine verlängerte Abgabe des Wirkstoffs an die Schleimhaut ermöglicht. Im US-Patent 5,942,243 wird eine mucoadhäsive Darreichungsform zur Wirkstoffverabreichung an Tiere offenbart, welche eine anhaltende, verzögerte Wirkstoffabgabe bewirkt.

Des weiteren wird auf US 4,948,580 hingewiesen, wo eine bioadhäsive Rezeptur beschrieben wird, die als orales Freisetzungsmittel für steroidale, antibakterielle und antifungizide Wirkstoffe verwendet werden kann und aus einer gefriergetrockneten Polymermischung hergestellt ist. Schließlich ist aus US 5,225,196 eine bioadhäsive Rezeptur zur kontrollierten Wirkstoffabgabe bekannt, welche ein wasserquellendes Polymer enthält, das allerdings quervernetzt und wasserunlöslich ist. Keine der genannten mucoadhäsiven Arzneiformen besitzt die Eigenschaft, in wässrigen Medien schnell (d. h. innerhalb von 15 min) zu zerfallen.

Der wesentliche Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen besteht darin, daß die mucoadhäsive, schnell zerfallende Arzneiform nur kurzzeitig mit der Zielschleimhaut des zu therapierenden Tieres in Kontakt kommen muß, um ein Festhaften der Arzneiform an der Schleimhautoberfläche bewirken. Dies hat zur Folge, daß die Arzneiform durch das Tier nicht mehr ausgespuckt oder abgeschüttelt werden kann. Erreicht wird dies im wesentlichen durch die mucoadhäsive Formulierung der Arzneizubereitung. Sobald die Arzneizubereitung Feuchtigkeit aufnimmt, wie es durch Berührung mit Schleimhäuten zu erwarten ist, setzt die klebende Wirkung der mucoadhäsiven Formulierung ein. Selbst wenn das behandelte Tier versucht, durch Kauen oder Lecken die Arzneiform

zu beseitigen, wird dadurch die Haftung des Systems zusätzlich unterstützt.

Auf diese Weise wird eine einfache und sichere Wirkstoff-Applikation ermöglicht, und es wird insbesondere die Aufnahme der vorgesehenen Wirkstoffdosis sichergestellt, da aufgrund der Schleimhaut-Haftung ein Ausstoßen oder Aus-

spucken der Darreichungsform nicht mehr möglich ist.

Als Zielschleimhaut kommen in erster Linie die Mundschleimhaut sowie die Schleimhäute des Rachens und der Nase in Betracht. Dies schließt nicht aus, daß die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen auch auf anderen Schleimhäuten des menschlichen oder tierischen Körpers, wie z. B. intestinale oder vaginale Schleimhäute, appliziert werden können. Grundsätzlich eignen sich die erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Arzneizubereitungen zur Wirkstoffabgabe in allen schleimhautführenden Körperhöhlen, beispielsweise auch zur Anwendung im Uterus.

Nach der Applikation auf eine Schleimhautoberfläche und dem Festhaften der Arzneiform auf dieser beginnt die Arzneiform unter der Einwirkung von Feuchtigkeit oder des umgebenden wässrigen Mediums, z. B. Körperflüssigkeiten, zu zerfallen. Gleichzeitig wird dabei der in der Arzneiform enthaltene Wirkstoff freigesetzt und kann nun entweder direkt über die betreffende Schleimhaut, z. B. die Mundschleimhaut, resorbiert werden, oder durch die umgebende Körperflüssigkeiten (z. B. Speichel) weitertransportiert und an einem anderen Ort resorbiert werden. Beispielsweise können die von einer auf der Mundschleimhaut haftenden Wirkstoffzubereitung freigesetzten Wirkstoffe im Speichel gelöst oder dispergiert werden. Anschließend gelangt diese Speichel-Wirkstoff-Lösung in den Magen-Darm-Trakt, wo der/die Wirkstoff(e) resorbiert wird/werden. Vorzugsweise handelt es

sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen um orale Darreichungsformen.

Der Zerfallsvorgang ist innerhalb von 15 min im wesentlichen beendet, sofern die auf der Schleimhaut haftende Arzneiform während dieser Zeit von einem wässrigen Medium, z. B. einer Körperflüssigkeit, umgeben war. Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind die Arzneiformen so gestaltet, daß sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen.

Die angegebenen Zerfallszeiten beruhen auf der Zerfallszeitenmessung nach Pharm. Eur. 2.9.1 "Zerfallszeiten von Tabletten und Kapseln."

Die angegebenen Zerfallszeiten können durch die Verwendung von matrixbildenden Polymeren, welche unterschiedliche Zerfalls- bzw. Löslichkeitscharakteristiken haben, in den genannten Bereichen eingestellt werden. Beispielsweise zerfällt ein "Wafer" auf der Basis von Polyvinylalkohol erheblich schneller als ein HPMC-Wafer. Durch Mischen entsprechender Polymerbestandteile läßt sich also die Zerfallszeit justieren. Darüber hinaus sind Sprengmittel bekannt, welche Wasser in die Matrix "ziehen" und diese von innen her aufsprengen. Folglich können auch solche Sprengmittel zwecks Einstellung der Zerfallszeit zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen, schnell zerfallenden mucoadhäsiven Arzneizubereitungen stellen vorzugsweise flächenhafte Gebilde dar, die im folgenden als "Wafer" bezeichnet werden. Weiterhin ist es auch möglich, diese Zubereitungen in Form von Pellets, Kapseln, oder Tabletten herzustellen.

Die genannten Wafer sind vergleichsweise dichte Gebilde und weisen bevorzugt eine Dichte zwischen  $0,3 \text{ g/cm}^3$  und  $1,7 \text{ g/cm}^3$  auf, besonders bevorzugt zwischen  $0,5 \text{ g/cm}^3$  und  $1,5$

$\text{g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen  $0,7 \text{ g/cm}^3$  und  $1,3 \text{ g/cm}^3$ .

Die Gesamtdicke der erfindungsgemäßen Zubereitungen, insbesondere der Wafer, beträgt vorzugsweise  $5 \text{ }\mu\text{m}$  bis  $10 \text{ mm}$ , bevorzugt  $30 \text{ }\mu\text{m}$  bis  $2 \text{ mm}$  und besonders bevorzugt  $0,1 \text{ mm}$  bis  $1 \text{ mm}$ . Die Wafer können vorteilhaft runde, ovale, ellipsenförmige, drei-, vier- oder vieleckige Formen aufweisen, sie können aber auch eine beliebig gerundete Form haben.

Die Oberfläche der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist üblicherweise glatt; jedoch kann es vorteilhaft sein, die Oberfläche mit Erhebungen und Vertiefungen zu versehen, z. B. in Gestalt von Noppen oder Rillen.

Die Erfindung schließt auch Zubereitungen der genannten Art mit ein, die in Form dünner, fester Schäume vorliegen. Wafer in Form dünner Schäume sind vorteilhaft, da sie auf Grund ihrer großen spezifischen Oberfläche schnell anhaften, andererseits aber auch schnell zerfallen. Die Dichte dieser verfestigten Schäume liegt vorzugsweise zwischen  $0,01 \text{ g/cm}^3$  und  $0,8 \text{ g/cm}^3$ , besonders bevorzugt zwischen  $0,08 \text{ g/cm}^3$  und  $0,4 \text{ g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen  $0,1 \text{ g/cm}^3$  und  $0,3 \text{ g/cm}^3$ . Bei der Berechnung der Dichte wird das durch den Gesamtkörper des Schaums ausgefüllte oder umhüllte Volumen zugrunde gelegt.

Die genannten Schäume können durch Einleiten und Dispergieren von Gasen mit Hilfe spezieller Schaumaufschlag-Vorrichtungen erzeugt werden, oder durch das Lösen von Gas unter Druck und anschließende Entspannung der Lösung.

Die mucoadhäsive, zerfallsfähige Matrix der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen weist mindestens ein matrixbildendes Polymer auf. Das oder die matrixbildende(n) Polymer(e) stellt/stellen einen wesentlichen Bestandteil der Matrix

dar; der Polymer-Anteil beträgt mindestens 3 Gew.-% und höchstens 98 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung. Die mucoadhäsiven Eigenschaften sowie die Zerfalls-Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt.

Als matrixbildende Polymere, welche Bestandteile einer erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Formulierung sein können, kommen - ohne andere geeignete Rohstoffe auszuschließen - vorzugsweise folgende Polymere in Betracht:

Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol®); Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidon; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate; Polyethylenoxid, insbesondere die Typen Polyox 10, Polyox 80, Polyox 205, Polyox 301, Polyox 750 (Fa. Union Carbide); Copolymere aus Methylvinyl-Ether und Maleinsäure-Anhydrid (Gantrez-Copolymere, insbesondere die Typen ES, MS, S; Fa. ISP Global Technologies GmbH).

Neben den matrixbildenden Polymeren können der Matrix wahlweise Hilfsstoffe zugesetzt werden. Hierfür kommen Füllstoffe (z. B. SiO<sub>2</sub>); Farbstoffe und Pigmente (z. B. Chinolingelb oder TiO<sub>2</sub>); Sprengmittel, insbesondere Sprengmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen (z. B. Aerosil); Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester wie TWEEN® oder polyethoxylierte Fettalkohole wie BRIJ®); Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin); Süßstoffe (z. B. Aspartam,



Saccharin); Konservierungsmittel (z. B. Sorbinsäure und deren Salze) und Aromastoffe in Betracht.

5 Ferner können als Hilfsstoffe auch Stabilisatoren oder Antioxidantien hinzugefügt werden, wie z. B. Ascorbylpalmitat, Natriumdisulfit, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin C; sowohl einzeln als auch in Kombination untereinander, oder in Kombination mit anderen Hilfsstoffen.

10 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher.

15 Der Zusatz von Aromastoffen ist vorteilhaft, weil dadurch die Akzeptanz der Arzneizubereitung bei einer direkten oralen Aufnahme durch das zu behandelnde Tier verbessert wird. Ein durch den Arzneimittelpflichtstoff verursachter unangenehmer Geruch oder Geschmack kann durch Beimischung eines geeigneten Geschmacks- oder Aromastoffes überlagert werden.  
20 Bei der Auswahl solcher Stoffe werden vorzugsweise die bekannten Vorlieben der zu behandelnden Tiere berücksichtigt. Beispielsweise ist bekannt, daß Käse-, Sahne- und Baldrian-Aromen besonders vorteilhaft in Arzneizubereitungen eingesetzt werden können, die für die Verabreichung an Katzen  
25 bestimmt sind. Darüber hinaus können auch Fleisch-, Wurst- und Fisch-Aromen vorteilhaft eingesetzt werden, um die Bereitschaft eines Tieres zur oralen Aufnahme einer Arzneizubereitung zu erhöhen. Für bestimmte Tiergruppen sind dagegen Frucht- oder Kräuter-Aromen, wie Bananen-, Erdbeer-,  
30 Minze-, Kakao-, Nuss- oder Kaffee-Aromen; ebenso können Mischungen verschiedener Aromen eingesetzt werden.

Ebenso sollte bei der Auswahl der genannten Farbstoffe oder  
35 Pigmente auf die Wahrnehmungsfähigkeiten der zu behandeln-

den Tiere Rücksicht genommen werden. Beispielsweise ist eine dunkle Färbung des Systems (d. h. der Arzneizubereitung), z. B. in den Farben Blau oder Schwarz, gerade für Katzen besonders vorteilhaft, da diese nur zur Schwarz-Weiß-Unterscheidung in der Lage sind.

Die mucoadhäsive Matrix enthält ferner einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe; hierbei handelt es sich vorzugsweise um Wirkstoffe, die in der Veterinärmedizin zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden. Darüber hinaus kann es sich aber auch um Wirkstoffe handeln, die bei der medikamentösen Therapie in der Humanmedizin verwendet werden. Der Wirkstoff-Gehalt beträgt mindestens 0,1 Gew.-%, höchstens aber 50 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Nachfolgend werden die im veterinärmedizinischen Bereich eingesetzten Wirkstoffe aufgeführt, welche in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthalten sein können und mittels dieser verabreicht werden können; die Aufzählung ist nicht abschließend.

Die in der Veterinärmedizin verwendeten pharmazeutischen Wirkstoffe lassen sich in Gruppen gemäß ATCvet (Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products); es handelt sich dabei um ein gebräuchliches Klassifizierungssystem. Mit Hilfe des ATCvet-Codes lassen sich Tierarzneimittel in therapeutische Kategorien einteilen. Damit wird das Auffinden von Tierarzneimitteln für bestimmte Indikationen und Anwendungsweisen wesentlich erleichtert. Die Liste umfaßt folgende Gruppen und Einzelstoffe:

QA - Gastroenterologica und Betain, Pepsin, Citronensäure, Calciumcarbonat, Magnesiumsubcarbonat, Natriumchlorid, Natriumphosphat, Prifiniumbromid, Wismutsubcarbonat, Enterococcus (Streptococcus) faecium, Hefe, Methionin, Magnesium-

peroxid, Pectin, Tannin, Neomycin, Biotin, Wismutsubnitrat, Papaverin, Sulfaguanidin, Calciumphosphat, Cholecalciferol, Eisengluconat, Nicotinamid, Pyridoxinhydrochlorid, Retinol, Riboflavin, Thiamin, Metronidazol, Spiramycin;

5 QB - Blut und Blutbildende Organe;

QC - Cardiovasculäres System; Enalapril, Furosemid, Etilerfrin, Propentofyllin, Benazepril, Ramipril, Nicergolin, Pimobendan;

10 QD - Dermatologica; alpha-Tocopherol, Chlorophenaminmalein, Cholecalciferol, Inositol, Lecithin, Linolensäure, Mepyramin, Prednisolon, Retinol, Biotin, Griseofulvin, Cefalexin,;

15 QG - Gynäkologica einschließlich Geschlechtshormone; Chlorophyll, Metamizol, Nitrofurantoin, Pyridoxinhydrochlorid, Ephedrin, Chlormadinon, Metergolin, Tetrazyklin, Estriol, Megestrol, Medroxyprogesteron;

QH - Hormonales System (ohne Geschlechtshormone); Methionin, Nicotinamid, Pyridoxinhydrochlorid, Flumetason, Prednisolon, Hydroxyzin;

20 QJ - Antiinfektiva; Ampicillin, Amoxicillin, Clavulansäure, Cefadroxil, Cefalexin, Clindamycin, Difloxacin, Doxycyclin, Enrofloxacin, Lincomycin, Marbofloxacin, Sulfadimidin, Sulfadimethoxin, Trimethoprim, Metronidazol, Spiramycin;

25 QM - Muskel- und Skelettsystem; Phenylbutazon, Meloxicam, Cyanocobalamin, Dexamethason, Carprofen, Flunixin, Phenylbutazon, Pyridoxinhydrochlorid, Prednisolon, Suxibuzon, Aluminiummagnesiumsilikat, Nifluminsäure, Thiamine;

QN - Nervensystem; Acepromazin, Clomipramin, Physostigmin, Ketamin, Selegilin, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Phenylbutazon, Detomedine); Anästhetika oder Sedativa wie z. B. Medetomidine, Detomidine, Dexmedetomidine; Antisedativa wie z. B. Atipamezole; Analgetika;

30 QP - Antiparasitika; Epsiprantel, Nitroscanat, Piperazin, Pyrantel, Oxantel, Fenbendazol, Praziquantel, Nitenpyram,

Praziquantel, Febantel, Flubendazol, Milbemycinnoxim, Mebendazol, Lufenuron, Carnidazol, Niclosamid, Tetramisol;  
QR - Respirationssystem; Chlorophenaminmalein, Dextromethorphan, Ephedrin, Guaifenesin, Theophyllin;  
5 QS - Sinnesorgane; Betamethason, Neomycin, Dexamethason, Gentamycin;  
QV - Varia; Mitotan.

Als Wirkstoffe kommen ferner pharmakologisch aktive Substanzen in Betracht, die in den nachfolgend genannten Klassen oder Gruppen enthalten sind:

$\alpha$ -adrenerge Agonisten;  $\beta$ -adrenerge Agonisten;  $\alpha$ -adrenerge Blocker;  $\beta$ -adrenerge Blocker; Alkohol-Entwöhnungsmittel;  
15 Aldose-Reductase-Inhibitoren; Anabolica; narkotische Analgetica, vorzugsweise Codeine, Morphin derivative;  
nicht-narkotische Analgetica, vorzugsweise Salicylate und deren Derivate; Androgene; Anaesthetica; Appetitzügler;  
Anthelmintica (wirksam gegen Cestoden, Nematoden, Onchocerca, Schistosomen oder Trematoden); Anti-Akne-Wirkstoffe;  
20 Anti-Allergica, Antiamöbica (amöbizide Wirkstoffe); Anti-Androgene; Wirkstoffe gegen Angina pectoris; Antiarrhythmica; anti-arteriosklerotische Wirkstoffe; anti-arthritische / antirheumatische Wirkstoffe; antibakterielle Wirkstoffe  
25 (Antibiotica), vorzugsweise Aminoglycoside, Amphenicole, Ansamycine,  $\beta$ -Lactame (insbesondere Carbapeneme, Cephalosporine, Cephamycine, Monobactame, Oxacepheme, Penicilline), Lincosamide, Macrolide, Polypeptide, Tetracycline; synthetische antibakterielle Wirkstoffe, vorzugsweise 2,4-Di-  
30 aminopyrimidine, Nitrofurane, Chinolone und -analoge, Sulfonamide, Sulfone; Anticholinergica; Anticonvulsiva; Antidepressiva, vorzugsweise bipyklische Antidepressiva, Hydrazide, Hydrazine, Pyrrolidone, tetrazyklische Antidepressiva; trizyklische Antidepressiva, polycyclische Imide; antidiabetische Mittel, vorzugsweise Biguanide, Sulfonyl-

harnstoff-Derivate; antidiarrhöische Wirkstoffe; Antidiuretica; Anti-Estrogene; Antimykotica / fungizide Wirkstoffe, vorzugsweise Polyene; synthetische Antimykotica / fungizide Wirkstoffe, vorzugsweise Allylamine, Imidazole, Triazole;

5 Antiglaukom-Wirkstoffe; Antigonadotropine; Wirkstoffe gegen Gicht; Antihistaminica, vorzugsweise Alkylamin-Derivate, Aminoalkyl-Ether, Ethylendiamin-Derivate, Piperazine, trizyklische Verbindungen (insbesondere Phenothiazine); antihyperlipoproteinämische Wirkstoffe (Lipidsenker), vor-

10 zugsweise Aryloxyalkansäure-Derivate (insbesondere Clofibrinsäurederivate und -analogue), Gallensäuren-sequestrierende (maskierende) Substanzen, HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren, Nicotinsäure-Derivate, Schilddrüsenhormone und Analoge davon; antihypertonische / blutdrucksenkende Wirkstof-

15 fe, vorzugsweise Benzothiadiazin-Derivate, N-Carboxyalkyl-(Peptid/Lactam)-Derivate, Guanidin-Derivate, Hydrazine / Phthalazine, Imidazol-Derivate, quaternäre Ammoniumverbindungen, Chinazolin-Derivate, Reserpin-Derivate, Sulfonamid-Derivate; Wirkstoffe gegen Schilddrüsenüberfunktion; Wirk-

20 stoffe gegen Hypotonie; Wirkstoffe gegen Schilddrüsen-Unterfunktion; nicht-steroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (Antiphlogistica), vorzugsweise Aminoarylcarbonsäure-Derivate, Arylessigsäure-Derivate, Arylbuttersäure-Derivate, Arylcarbonsäure-Derivate, Arylpropionsäure-Derivate,

25 Pyrazole, Pyrazolone, Salicylsäure-Derivate, Thiazincarboxamide; Anti-Malaria-Wirkstoffe, vorzugsweise Chinin und dessen Salze, Säuren und Derivate; Anti-Migräne-Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Übelkeit; antineoplastische Wirkstoffe, vorzugsweise alkylierende Agenzien (insbesondere Alkylsulfonate, Aziridine, Ethylenimine und Methylmelamine, Stick-

30 stoffsenfgase, Nitrosoharnstoffe), antibiotische Wirkstoffe, Antimetabolite (insbesondere Folsäure-Analogue, Purin-Analogue, Pyrimidin-Analogue), Enzyme, Interferone, Interleukine; hormonale antineoplastische Wirkstoffe, vorzugsweise

35 Androgene, anti-adrenale Wirkstoffe, Anti-Androgene, Anti-

Estrogene (insbesondere Aromatase-Inhibitoren); antineoplastische Diätzusätze; Anti-Parkinson-Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Phäochromocytome; Wirkstoffe gegen Pneumocystis; Wirkstoffe zur Behandlung von Prostata-Hypertrophie; Anti-Protozoen-Wirkstoffe, vorzugsweise gegen Leishmania, Trichomonas, Trypanosoma; antipruritische Wirkstoffe; Antipsoriasis-Wirkstoffe; antipsychotische Wirkstoffe, vorzugsweise Butyrophenone, Phenothiazine, Thioxanthene, andere tricyclische Wirkstoffe, 4-Arylpiperazine, 4-Arylpiperidine; antipyretische Wirkstoffe; Mittel gegen Rickettsien; Mittel gegen Seborrhöe; Antiseptica, vorzugsweise Guanidine, Halogene und Halogen-Verbindungen, Nitrofurane, Phenole, Chinoline; antispastische / krampflösende Wirkstoffe; Antithrombotica; Antitussiva; Anti-Ulcus-Wirkstoffe; Uricostatica (Antiurolithica); Antivenenum; antivirale Wirkstoffe, vorzugsweise Purine, Pyrimidinone; Anxiolytica, vorzugsweise Arylpiperazine, Benzodiazepin-Derivate, Carbamate; Benzodiazepin-Antagonisten; Bronchodilatoren, vorzugsweise Ephedrin-Derivate, quaternäre Ammonium-Verbindungen, Xanthin-Derivate; Calciumkanal-Blocker, vorzugsweise Arylalkylamine, Dihydropyridin-Derivate, Piperazin-Derivate; Calcium-Regulatoren; Cardiotonica; Chelat- bzw. Komplexbildner; Cholecystokinin-Antagonisten; cholelitholytische Wirkstoffe; Choleretica; Cholinergica; Cholinesterase-Inhibitoren; Cholinesterase-Reaktivatoren; ZNS-Stimulantien; Dekongestionsmittel; prophylactische Mittel gegen Zahnkaries; Depigmentierungs-Mittel; Diuretica, vorzugsweise organische Quecksilberverbindungen, Pteridine, Purine, Steroide, Sulfonamid-Derivate, Uracile; Dopaminrezeptor-Agonisten; Wirkstoffe gegen Ectoparasiten; Enzyme, vorzugsweise Verdauungsenzyme, Penicillin-inaktivierende Enzyme, proteolytische Enzyme; Enzym-induzierende Wirkstoffe; steroidale und nicht-steroidale Estrogene; Magensekretion-Inhibitoren; Glucocorticoide; Gonaden-stimulierende Wirkstoffe; gonadotrope Hormone; Wachstumshormon-Inhibitoren; Wachstumshormon-

Releasing-Faktor; Wachstums-Stimulantien; hämolytische  
Wirkstoffe; Heparin-Antagonisten; hepatoprotektive Mittel,  
Wirkstoffe zur Behandlung von Leberkrankheiten; Immunomodu-  
latoren; Immunsupprimierende Wirkstoffe; Ionenaustauscher-  
5 Harze; Laktation-stimulierende Hormone; LH-RH-Agonisten;  
lipotrope Wirkstoffe; Mittel gegen Lupus erythematosus; Mi-  
neralocorticoide; Miotica; Monoaminoxidase-Inhibitoren; Mu-  
colytica; Muskelrelaxantien; Narcotica-Antagonisten; neuro-  
protektive Wirkstoffe; Nootropica; Ophthalmica; Ovarialhor-  
10 mone; Oxytozica; Pepsin-Inhibitoren; Peristaltik-Stimu-  
lantien; Progestogene; Prolactin-Inhibitoren; Prostaglandi-  
ne und -analoge; Protease-Inhibitoren; Atmungs-Stimulan-  
tien; Sklerosierungsmittel; Sedativa / Hypnotica, vorzugs-  
weise acyclische Ureide, Alkohole, Amide, Barbitursäure-  
15 Derivate, Benzodiazepin-Derivate, Bromide, Carbamate, Chlo-  
ral-Derivate, Piperidindione, Chinazolone-Derivate; Thrombo-  
lytica; thyreotrope Hormone; Uricosurica; Vasodilatatoren  
(cerebral); Vasodilatatoren (coronar); Vasodilatatoren (pe-  
ripher); vasoprotektive Mittel; Vitamine, Vitamin-Vor-  
20 stufen, Vitamin-Extrakte, Vitamin-Derivate; Wundmittel.

Die vorstehende Liste ist nicht abschließend. Sie umfaßt  
sowohl Wirkstoffe, die in der humanmedizinischen Therapie  
oder Prophylaxe angewandt werden, als auch solche, die im  
25 veterinärmedizinischen Bereich eingesetzt werden können.

Um die Wirkstoffaufnahme zu unterstützen, ist gemäß einer  
weiteren bevorzugten Ausführungsform der Zusatz von Agenzi-  
en vorgesehen, welche die Wirkstoffaufnahme beschleunigen  
30 (Enhancer). Als Enhancer kommen insbesondere in Betracht:  
Propandiol, Dexpanthenol, Ölsäure; der/die Enhancer können  
beispielsweise aus folgender Gruppe ausgewählt sein: Gesät-  
tigte oder ungesättigte Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe, ge-  
radkettige oder verzweigt-kettige Fettalkohole, Dimethylsul-  
35 foxid, Propylenglykol, Decanol, Dodecanol, 2-Octyldodeca-

nol, Glycerin, Isopropylidenglycerol, Transcutol (= Diethylenglycol-monoethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-Toluolamid), Solketal, Ethanol oder andere Alkohole, Menthol und andere ätherische Öle oder Bestandteile ätherischer Öle,  
5 Laurinsäurediethanolamid, D-alpha-Tocopherol und Dexpanthenol; die vorstehende Aufzählung ist nicht abschließend. Auch Kombinationen von zwei oder mehreren Enhancersubstanzen lassen sich vorteilhaft einsetzen.

- 10 Die Wirkstoffaufnahme läßt sich ferner mittels durchblutungsfördernder Stoffe verbessern, welche den erfindungsgemäßen Zubereitungen zugesetzt werden können. Hierzu zählen insbesondere Menthol, Eukalyptol, Ginkgo-Extrakt, Geraniumöl, Campher, Krauseminzöl, Wacholderbeerenöl und Rosmarin.
- 15 Diese durchblutungsfördernden Stoffe können einzeln oder in Kombination, oder auch in Kombination mit einem oder mehreren der vorgenannten Enhancer-Stoffe eingesetzt werden.
- 20 Die erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Zubereitungen können vorteilhaft zur Verabreichung von Wirkstoffen an Haus- oder Nutztiere oder andere Tiere, sowie an den Menschen, verwendet werden, insbesondere zur oralen Verabreichung von Medikamenten.
- 25 Die Applikation von Wirkstoffen mittels der erfindungsgemäßen Zubereitungen kann besonders vorteilhaft bei mittelgroßen Haustieren wie Katze, Hund oder Kaninchen, bei kleinen Tieren wie Hamster oder Maus als auch bei großen Tieren wie Großkatzen (Löwe, Tiger) oder auch Nutztieren (Rind, Schaf, Pferd) eingesetzt werden. Die Darreichungsform kann dabei
- 30 direkt in das Tiermaul appliziert werden, sie kann aber auch mit Hilfe eines Applikators verabreicht werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Zubereitungen unter das Futter gegeben werden, wobei Trockenfutter zu bevorzugen



ist (was aber feuchtigkeitshaltige Futter nicht ausschließt).

Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird an Hand der nachfolgenden Rezepturen beispielhaft erläutert:

Beispiel 1:

10	Walocel <sup>(1)</sup> CRT 30	61,2	Gew.-%
	Metolose <sup>(2)</sup> 60SH-50	8,46	Gew.-%
	Wasser <sup>(4)</sup>		
	Chlorphenamin*	10	Gew.-%
	Propandiol	5,4	Gew.-%
15	Mowiol <sup>(3)</sup> 15-79	12,24	Gew.-%
	Aroma	2,7	Gew.-%

20 Beispiel 2:

	Walocel <sup>(1)</sup> CRT 30	82,5	Gew.-%
	Chlorphenamin*	10	Gew.-%
	Propandiol	4,5	Gew.-%
25	Wasser <sup>(4)</sup>		
	Aspartam	3	Gew.-%

**Beispiel 3:**Wasser:Alkohol<sup>(4)</sup>

	Wirkstoff	20	Gew.-%
5	Polyox 10	39,98	Gew.-%
	Propandiol-1,2	10	Gew.-%
	Dexpanthenol	10	Gew.-%
	Menthol	10	Gew.-%
	Eukalyptol	10	Gew.-%
10	Azorubin	0,02	Gew.-%

**Beispiel 4:**Wasser: <sup>(4)</sup>

15	Wirkstoff	15	Gew.-%
	Gantrez MS 955	25	Gew.-%

**\*Wirkstoff**

20

<sup>(1)</sup> Natrium-Carboxymethylcellulose<sup>(2)</sup> Handelsname für Hydroxymethylpropylcellulose (HPMC)<sup>(3)</sup> Fa. Hoechst/Aventis AG.<sup>(4)</sup> Der Wasser-Anteil (bzw. Wasser-Alkohol-Anteil; Bsp. 3)

25 beträgt bei der Herstellung zwischen 80 und 90 %, bezogen  
auf den Trocken-Anteil.

**Wafer-Herstellung**

30 nach den Rezepturen der Beispiele 1 und 2:

**Beispiel 1:**

Der angegebene Anteil Polyvinylalkohol wird bei 90 °C in  
Wasser gelöst. Anschließend wird die Lösung wieder auf  
35 Raumtemperatur abgekühlt und Propandiol hinzugegeben.

Anschließend folgt die Zugabe des Wirkstoffs. Danach werden Walocel CRT 30 und Metolose 60SH-50 portionsweise unter Rühren zugegeben. Zum Schluß wird der Aromastoff (z. B. Sahne-Aroma) eingearbeitet. Die Lösung ist fertig, wenn alle Bestandteile gelöst sind. Die Lösung wird auf eine Folie gegossen und getrocknet; anschließend wird die Folie durch Längs- und Querschneiden vereinzelt, so daß einzelne Wafer erhalten werden.

10 Beispiel 2:

Walocel CRT 30 wird in kaltem Wasser gelöst, anschließend werden Propandiol und Aspartam zugegeben. Schließlich erfolgt die Zugabe des Wirkstoffs. Die Lösung ist fertig, wenn alle Bestandteile gelöst sind. Die Lösung wird auf eine Folie gegossen und getrocknet; anschließend wird die Folie durch Längs- und Querschneiden vereinzelt, so daß einzelne Wafer erhalten werden.

### Ansprüche

1. Mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von  
5 Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem  
Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet,  
net, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen  
Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens  
10 ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher minde-  
stens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß  
die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem  
Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssig-  
keiten zerfällt oder erodiert.
- 15 2. Mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von  
Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem  
Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet,  
net, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen  
Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens  
20 ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher minde-  
stens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß  
die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem  
Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssig-  
keiten zunächst geliert und innerhalb von höchstens 30 min  
25 nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.
3. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß sie flächenförmig ist, wobei  
die Dichte dieser flächenförmigen Zubereitung vorzugsweise  
30 zwischen  $0,3 \text{ g/cm}^3$  und  $1,7 \text{ g/cm}^3$ , besonders bevorzugt zwi-  
schen  $0,5 \text{ g/cm}^3$  und  $1,5 \text{ g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt  
zwischen  $0,7 \text{ g/cm}^3$  und  $1,3 \text{ g/cm}^3$  liegt.

4. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Gesamtdicke 5 µm bis 10 mm, bevorzugt 30 µm bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm beträgt.

5

5. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines Pellets, einer Kapsel oder einer Tablette vorliegt.

10 6. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfällt.

15 7. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Hilfsstoff enthält, wobei der/die Hilfsstoffe aus der Füllstoffe, Farbstoffe, Sprengmittel, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien und Aromastoffe umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

25 8. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher enthält.

30 9. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Enhancer und/oder mindestens einen durchblutungsfördernden Stoff enthält.

10. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine runde oder ellipsenförmige oder ovale Form, oder eine drei-,  
35

vier- oder vieleckige Form, oder eine unregelmäßig gerundete Form aufweist.

11. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie als fester Schaum vorliegt, wobei die Dichte dieses verfestigten Schaumes vorzugsweise zwischen  $0,01 \text{ g/cm}^3$  und  $0,8 \text{ g/cm}^3$ , besonders bevorzugt zwischen  $0,08 \text{ g/cm}^3$  und  $0,4 \text{ g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen  $0,1 \text{ g/cm}^3$  und  $0,3 \text{ g/cm}^3$  liegt.

12. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das/die matrixbildende(n) Polymer(e) aus der Polyvinylalkohol, Cellulose-derivate, Stärke und Stärkederivate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum, Pullulan, Acrylate, Polyethylenoxid und Copolymere aus Methylvinyl-Ether und Maleinsäure-Anhydrid umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind, wobei die Gruppe der Cellulosederivate bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose umfaßt.

13. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem/den Wirkstoff(en) um Wirkstoff(e) handelt, der/die in der veterinärmedizinischen oder humanmedizinischen medikamentösen Therapie verwendet wird/werden, wobei der/die Wirkstoff(e) vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, welche Gastroenterologika, kardiovaskuläre Wirkstoffe, Dermatologika, Gynäkologika, Sexualhormone, Hormone, das hormonale System beeinflussende Wirkstoffe, Antinfektiva, auf das Muskel- und Skelettsystem wirkende Stoffe, auf das Nervensystem wirkende Stoffe, Analgetika, Anästhetika, Sedativa, Antisedativa, Antiparasitika, auf das Re-

spirationssystem wirkende Stoffe, sowie auf die Sinnesorgane wirkende Stoffe umfaßt.

14. Verwendung einer mucoadhäsiven Zubereitung nach einer der Ansprüche 1 bis 13 zur Verabreichung von Wirkstoff(en) an ein Haus- oder Nutztier oder ein anderes Tier, insbesondere an Katze, Hund oder ein Nagetier.
15. Verwendung einer mucoadhäsiven Zubereitung nach einer der Ansprüche 1 bis 13 zur Verabreichung von Wirkstoff(en) an eine Schleimhaut eines menschlichen oder tierischen Organismus, vorzugsweise zur oralen Verabreichung.
16. Verfahren zum Verabreichen von pharmazeutischen Wirkstoff(en) an einen tierischen Organismus durch Applizieren einer wirkstoffhaltigen, mucoadhäsiven, in wässrigen Medien zerfallsfähigen Arzneimittelzubereitung auf eine Schleimhautoberfläche dieses Organismus, wobei die Zubereitung auf dieser Oberfläche haftet und unter der Einwirkung der umgebenden wässrigen Körperflüssigkeiten innerhalb von 15 min nach der Applikation zerfällt.

**BLANK PAGE**



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. August 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/066016 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 9/20**

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/01314**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, JP,  
KR, MX, US, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. Februar 2002 (08.02.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
101 07 659.2 19. Februar 2001 (19.02.2001) **DE**

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmanstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RADEMACHER, Tina** [DE/DE]; Hefelstrasse 34, 53498 Bad Breisig (DE). **SEIBERTS, Frank** [DE/DE]; Arienhellerstrasse 64, 56548 Rheinbrohl (DE). **BRANDT, Petra** [DE/DE]; Kapellenstrasse 2, 56579 Rengsdorf (DE). **KRUMME, Markus** [DE/DE]; Feldkirchstrasse 46, 56567 Neuwied (DE). **VON FALKENHAUSEN, Christian** [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340 Meckenheim (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: **2. Oktober 2003**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **MUCOADHESIVE DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ACTIVE-AGENT DOSING IN VETERINARY AND HUMAN MEDICINE**

(54) Bezeichnung: **MUCOADHÄSIVE ZERFALLSFÄHIGE ARZNEIZUBEREITUNG**

(57) Abstract: The invention relates to a mucoadhesive dispersible pharmaceutical preparation for active-agent dosing in veterinary or human medicine comprising at least one active agent, characterised in that the preparation comprises a mucoadhesive matrix, which may be dispersed in aqueous media, containing at least one matrix-forming polymer, in which at least one active agent is dissolved or dispersed. The preparation disperses or is broken down within a maximum of 15 minutes after introduction into an aqueous medium or a body fluid, or the preparation forms a gel within a maximum of 15 minutes after introduction in an aqueous medium or a body fluid and disperses or breaks down within a maximum of 30 minutes after said introduction.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zerfällt oder erodiert, oder daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von höchstens 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.

WO 02/066016 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/01314

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 35418 A (BAYER AG) 22 June 2000 (2000-06-22) page 2, line 23 -page 4, line 5 page 5, line 13 -page 6, line 9 page 7, line 4 -page 8, line 4 claims	1-10, 12-16
X	DE 196 52 257 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 18 June 1998 (1998-06-18) column 2, line 48 - line 65 figure 1; example claims	1-10,12, 13,15
X	DE 196 46 392 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 14 May 1998 (1998-05-14) column 2, line 2 - line 25 examples claims	1-10,12, 13,15
	---	
	---/---	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2003

Date of mailing of the international search report

20/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/01314

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 18365 A (WARNER LAMBERT CO) 6 April 2000 (2000-04-06) page 5, line 6 -page 6, line 4 page 17, line 2 - line 4 examples claims ---	1-10, 12, 13, 15
A	US 4 329 333 A (BARR ARTHUR) 11 May 1982 (1982-05-11) claims; examples ---	14, 16
P, X	WO 01 34121 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 17 May 2001 (2001-05-17) page 3, line 26 -page 4, line 8; claims page 6, line 26 - line 32 page 11, line 33 -page 12, line 12 example ---	1-10, 12-16
P, X	WO 02 02085 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 10 January 2002 (2002-01-10) page 4, line 28 - line 32 page 13, line 25 - line 29 example claims -----	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

EP02/01314

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although Claims 14-16 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/02/01314

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0035418	A	22-06-2000	AU 2367900 A WO 0035418 A2	03-07-2000 22-06-2000
DE 19652257	A	18-06-1998	DE 19652257 A1 AT 211648 T AU 727185 B2 AU 5654898 A DE 59706140 D1 DK 949909 T3 WO 9826764 A1 EP 0949909 A1 ES 2171278 T3 JP 2001505884 T KR 2000057564 A NO 992908 A PT 949909 T	18-06-1998 15-01-2002 07-12-2000 15-07-1998 28-02-2002 22-04-2002 25-06-1998 20-10-1999 01-09-2002 08-05-2001 25-09-2000 14-06-1999 28-06-2002
DE 19646392	A	14-05-1998	DE 19646392 A1 AU 739698 B2 AU 4868297 A CZ 9901647 A3 WO 9820862 A1 EP 0936905 A1 HU 9904207 A2 JP 2001504106 T KR 2000053184 A NO 991921 A NZ 335063 A SK 62299 A3 TR 9901633 T2 US 2002127190 A1 US 2002150544 A1 US 6177096 B1 US 6284264 B1 US 5948430 A US 2001046511 A1 ZA 9710093 A	14-05-1998 18-10-2001 03-06-1998 11-08-1999 22-05-1998 25-08-1999 28-04-2000 27-03-2001 25-08-2000 22-04-1999 22-12-2000 13-03-2000 21-09-1999 12-09-2002 17-10-2002 23-01-2001 04-09-2001 07-09-1999 29-11-2001 25-05-1998
WO 0018365	A	06-04-2000	AU 6059399 A BR 9914064 A CA 2339353 A1 CN 1321080 T EE 200100186 A EP 1115372 A2 JP 2002525306 T NO 20011476 A WO 0018365 A2 US 2001022964 A1	17-04-2000 19-06-2001 06-04-2000 07-11-2001 15-08-2002 18-07-2001 13-08-2002 22-03-2001 06-04-2000 20-09-2001
US 4329333	A	11-05-1982	NONE	
WO 0134121	A	17-05-2001	DE 19954245 A1 AU 1998101 A WO 0134121 A2 EP 1227801 A2	19-07-2001 06-06-2001 17-05-2001 07-08-2002
WO 0202085	A	10-01-2002	DE 10032456 A1 AU 6755201 A	31-01-2002 14-01-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP 02/01314

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202085 A		WO 0202085 A2	10-01-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Zeichen

PCT/02/01314

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K A61D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 35418 A (BAYER AG) 22. Juni 2000 (2000-06-22) Seite 2, Zeile 23 -Seite 4, Zeile 5 Seite 5, Zeile 13 -Seite 6, Zeile 9 Seite 7, Zeile 4 -Seite 8, Zeile 4 Ansprüche ---	1-10, 12-16
X	DE 196 52 257 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Spalte 2, Zeile 48 - Zeile 65 Abbildung 1; Beispiel Ansprüche ---	1-10,12, 13,15
X	DE 196 46 392 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 14. Mai 1998 (1998-05-14) Spalte 2, Zeile 2 - Zeile 25 Beispiele Ansprüche ---	1-10,12, 13,15
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Januar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 18365 A (WARNER LAMBERT CO) 6. April 2000 (2000-04-06) Seite 5, Zeile 6 -Seite 6, Zeile 4 Seite 17, Zeile 2 - Zeile 4 Beispiele Ansprüche	1-10,12, 13,15
A	US 4 329 333 A (BARR ARTHUR) 11. Mai 1982 (1982-05-11) Ansprüche; Beispiele	14,16
P,X	WO 01 34121 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 17. Mai 2001 (2001-05-17) Seite 3, Zeile 26 -Seite 4, Zeile 8; Ansprüche Seite 6, Zeile 26 - Zeile 32 Seite 11, Zeile 33 -Seite 12, Zeile 12 Beispiel	1-10, 12-16
P,X	WO 02 02085 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 10. Januar 2002 (2002-01-10) Seite 4, Zeile 28 - Zeile 32 Seite 13, Zeile 25 - Zeile 29 Beispiel Ansprüche	1-16



**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
  
Obwohl die Ansprüche 14-16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Zeichen

PCT/EP 02/01314

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0035418	A	22-06-2000	AU 2367900 A WO 0035418 A2	03-07-2000 22-06-2000
DE 19652257	A	18-06-1998	DE 19652257 A1 AT 211648 T AU 727185 B2 AU 5654898 A DE 59706140 D1 DK 949909 T3 WO 9826764 A1 EP 0949909 A1 ES 2171278 T3 JP 2001505884 T KR 2000057564 A NO 992908 A PT 949909 T	18-06-1998 15-01-2002 07-12-2000 15-07-1998 28-02-2002 22-04-2002 25-06-1998 20-10-1999 01-09-2002 08-05-2001 25-09-2000 14-06-1999 28-06-2002
DE 19646392	A	14-05-1998	DE 19646392 A1 AU 739698 B2 AU 4868297 A CZ 9901647 A3 WO 9820862 A1 EP 0936905 A1 HU 9904207 A2 JP 2001504106 T KR 2000053184 A NO 991921 A NZ 335063 A SK 62299 A3 TR 9901633 T2 US 2002127190 A1 US 2002150544 A1 US 6177096 B1 US 6284264 B1 US 5948430 A US 2001046511 A1 ZA 9710093 A	14-05-1998 18-10-2001 03-06-1998 11-08-1999 22-05-1998 25-08-1999 28-04-2000 27-03-2001 25-08-2000 22-04-1999 22-12-2000 13-03-2000 21-09-1999 12-09-2002 17-10-2002 23-01-2001 04-09-2001 07-09-1999 29-11-2001 25-05-1998
WO 0018365	A	06-04-2000	AU 6059399 A BR 9914064 A CA 2339353 A1 CN 1321080 T EE 200100186 A EP 1115372 A2 JP 2002525306 T NO 20011476 A WO 0018365 A2 US 2001022964 A1	17-04-2000 19-06-2001 06-04-2000 07-11-2001 15-08-2002 18-07-2001 13-08-2002 22-03-2001 06-04-2000 20-09-2001
US 4329333	A	11-05-1982	KEINE	
WO 0134121	A	17-05-2001	DE 19954245 A1 AU 1998101 A WO 0134121 A2 EP 1227801 A2	19-07-2001 06-06-2001 17-05-2001 07-08-2002
WO 0202085	A	10-01-2002	DE 10032456 A1 AU 6755201 A	31-01-2002 14-01-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abzeichen

PCT 02/01314

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0202085 A		WO 0202085 A2	10-01-2002

BLANK PAGE